

Martwica kości szczękowych będąca wynikiem stosowania leków z grupy bisfosfonianów

Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws

Maria Panaś¹, Małgorzata Zaleska¹, Paweł Pełka²

¹Zakład Chirurgii Stomatologicznej Instytutu Stomatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, kierownik Zakładu dr n. med. Małgorzata Zaleska

²Studenckie Koło Naukowe, opiekun dr med. Maria Panaś

Słowa kluczowe: bisfosfoniany, martwica kości szczękowych, osteoporoza, przerzuty raka do kości.

Key words: bisphosphonates, osteonecrosis of the jaws, osteoporosis, malignant bone metastasis.

Streszczenie

W wyniku stosowania bisfosfonianów w różnego rodzaju zmianach osteopenicznych kości może wystąpić martwica kości szczękowych. Dotąd nie obserwowano i nie opisano martwicy innych kości w przebiegu stosowania tych leków. W niniejszej pracy podano objawy kliniczne i radiologiczne oraz sposób leczenia martwicy kości, przedstawiono również trzy chore, u których stwierdzono martwicę kości żuchwy w przebiegu leczenia bisfosfonianami. U dwóch pacjentek bisfosfoniany wprowadzono do leczenia z powodu przerzutów raka sutka do kręgosłupa, natomiast u jednej chorej z powodu osteoporozy. Przed wdrożeniem leczenia bisfosfonianami konieczne jest przeprowadzenie pełnej sanacji jamy ustnej, a następnie zaleca się szczególną dbałość o higienę jamy ustnej.

Summary

Bisphosphonate therapy recommended for osteopenic diseases may lead to bone necrosis, particularly of the jaw bones. Until now, no case of any other bone necrosis related to bisphosphonate therapy has been documented. Clinical and radiological features of the necrosis as well as methods of treatment are presented. Moreover, three cases of female patients with bisphosphonate – related mandible necrosis are presented. In two of them, bisphosphonate therapy was administered because of metastatic spread of breast cancer to the vertebral column, and in one because of the osteoporosis. Before initiation of bisphosphonate therapy, sanitation of oral cavity is required followed by the high level of oral hygiene care.

Wstęp

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na występowanie martwicy kości szczękowych u pacjentów leczonych bisfosfonianami oraz przedstawienie trzech przypadków chorych z martwicą kości żuchwy leczonych w ostatnich dwóch latach w Poradni Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Instytutu Stomatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. U dwóch pacjentek bisfosfoniany stosowano z powodu przerzutów raka sutka do kręgosłupa, a u jednej chorej z powodu osteoporozy.

Leki z grupy bisfosfonianów są podawane chorym na osteoporozę pomenopauzalną, osteoporozę w wieku podeszłym, tzw. hormonalną, i w innych postaciach osteoporozy. Stosowane są również w chorobie Pageta, szpiczaku mnogim oraz u wielu chorych na nowotwory złośliwe w celu opanowania przerzutów do kości oraz zmniejszenia bólu przy ich wystąpieniu [1–3].

Bisfosfoniany to leki z grupy analogów pirofosfonianów i ich pochodne. Mają powinowactwo do wapnia i po podaniu odkładają się w zmineralizowanej substancji międzykomórkowej kości. Obserwuje się ich działanie

Adres do korespondencji:

dr med. Maria Panaś, Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Instytut Stomatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Montelupich 4, 31-155 Kraków, tel. +48 12 424 54 68, faks +48 12 424 54 99, e-mail: chirstom@cm-uj.krakow.pl

Praca wpłynęła: 26.04.2010 r.

antyresorpcyjne, prawdopodobnie przez hamujący wpływ na funkcję osteoklastów, co prowadzi do ich apoptozy oraz zahamowania zdolności komórek prekursorowych osteoklastów do różnicowania się. Bisfosfoniany hamują również angiogenezę poprzez zmniejszenie stężenia poziomu czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) we krwi. Ograniczają adhezję komórek nowotworowych do macierzy kości i w wyniku tego uwarunkowaną nowotworem osteolizę oraz hiperkalcemię [1]. Znajomość biologicznego działania bisfosfonianów pozwoliła na ich wykorzystanie w chorobach przebiegających ze zmniejszeniem gęstości kości [1, 2].

Pierwszym lekiem z tej grupy był etydronian, wprowadzony do leczenia w 1977 r., a od lat 80. ubiegłego wieku stosowany w osteoporozie [4]. Lek ten nadal ma zastosowanie [5]. Następnie zsyntetyzowano leki II i III generacji do podawania doustnego i dożylnego [1, 2]. Do działań niepożądanych bisfosfonianów należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (zgaga, zapalenie przełyku) oraz objawy grypopodobne [1].

Szczególnym powikłaniem przewlekłego stosowania bisfosfonianów jest martwica kości szczękowych. Warto zauważyć, że nie obserwowano martwicy innych kości [6–8]. Martwica kości szczękowych może pojawić się samoistnie lub w związku z usunięciem zęba czy innym zabiegiem na wyrostku zębodołowym, a także pod wpływem ucisku protezy [2, 3, 8, 9]. Czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy jest radioterapia okolic kości szczękowych, chemioterapia, cukrzyca oraz koagulopatie [2, 8]. Czas stosowania leku z grupy bisfosfonianów oraz jego rodzaj i droga podania również mają znaczenie w pojawieniu się tego powikłania. Lek podawany drogą doustną – zwłaszcza kwas zoledronowy – wywołuje martwicę częściej niż stosowany doustnie [6, 10].

Wyróżniono trzy stopnie zaawansowania procesu martwicy kości szczękowych związanej z przyjmowaniem bisfosfonianów [2]. Pierwszy to odsłonięcie kości bez obrzęku i zaczerwienienia okolicznych tkanek miękkich. Nie stwierdza się ponadto zmian w obrazie radiologicznym, a przed odsłonięciem kości może występować ból. W drugim stopniu tkanki miękkie wokół obnażonej kości są objęte stanem zapalnym lub wtórnym zakażeniem, występuje ból i ruchomość zębów. W obrazie radiologicznym zmiany martwicze kości mogą przypominać rozrzedzenie okotowierzchołkowe kości, poszerzenie ozębnej lub pogrubienie blaszki zbitej zębodołu. Trzeci stopień zaawansowania martwicy to objęcie otaczających tkanek miękkich stanem zapalnym lub wtórnym zakażeniem, które są trudne do opanowania za pomocą doustnej lub dożylniej antybiotykoterapii, oraz obecność przetok skórnych. Może wystąpić również niedoczulica wargi dolnej, jeśli zmiany dotyczą żuchwy, lub wtórne

zapalenie zatok. W radiogramie widoczne są następujące zmiany: rozrzedzenie kości, niekiedy ze złamaniem patologicznym żuchwy, martwaki, zmiany przypominające zapalenie kości lub przerzuty nowotworowe do kości, a także martwica popromienna kości.

W ramach postępowania profilaktyczno-leczniczego zaleca się przeprowadzenie zabiegów higienizacji i sanacji jamy ustnej u chorych przed wprowadzeniem do leczenia bisfosfonianów [2, 3, 8, 9].

Opis przypadków

Przypadek 1

Pacjentka, lat 61, zgłosiła się z powodu trwających od 6 mies. dolegliwości bólowych w zakresie trzonu żuchwy po stronie lewej. Przed 22 laty u kobiety wykonano zabieg mastektomii z powodu raka piersi; 10 lat później stwierdzono przerzuty nowotworu do kręgosłupa – zastosowano radioterapię oraz wprowadzono do leczenia bisfosfonian, który pacjentka zażywała przez 10 lat. Półtora roku temu miała usuwany ząb w żuchwie po stronie lewej, używa protez zębowych.

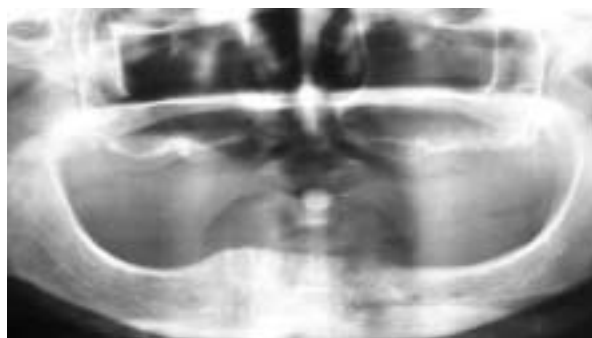
W chwili przyjęcia w badaniu klinicznym odnotowano powiększone i tkliwe węzły chłonne podżuchwowe gr. B po stronie lewej, a wewnątrzustnie przetoki ropne na szczycie bezzębego wyrostka zębodołowego żuchwy w okolicy odpowiadającej przedtrzonowcom, z obrzękiem i zaczerwienieniem okolicznej błony śluzowej (ryc. 1). Zdjęcie radiologiczne pantomograficzne i wewnątrzustne wykazało rozrzedzenie struktury kostnej w tej okolicy, o nieostrych granicach ok. 2 cm (ryc. 2).

W badaniu bakteriologicznym wyhodowano szczepy *Streptococcus viridans*. Wdrożono celowany antybiotyk – klindamycynę – i wyłęczkowano zmianę w kości. Badanie histopatologiczne wykazało ziarninę, masy martwicze i ziarna *Actinomyces*. Dolegliwości i stan zapalny ustąpiły po miesiącu, aby pojawić się ponownie



Ryc. 1. Zaczerwienienie błony śluzowej z przetokami ropnymi na wyrostku zębodołowym.

Fig. 1. Redness of the oral mucosa and purulent fistulas of the mandible alveolar part.



Ryc. 2. Pantomogram z rozrzedzeniem kości wyrostka zębodołowego żuchwy w okolicy przedtrzonowców.

Fig. 2. *Panthomogram presenting density reduction of the premolar mandible alveolar part.*



Ryc. 4. Przetoka skórna i nacieczenie zapalne tkanek w okolicy podżuchwowej prawej.

Fig. 4. *Cutaneous fistula and inflamed tissue infiltration in the right submandibular side.*

po 8 mies. W kontrolnym badaniu RTG wykazano powiększenie się zmian w kości (ryc. 3).

Ponownie zalecono antybiotyk, wyżyłeczowano kość, a w badaniu mikroskopowym zaobserwowano ziarninę i ropienie. Posiewy były jałowe. Pacjentka pozostawała pod obserwacją przez ok. 8 mies. – nie stwierdzano w jej trakcie dolegliwości miejscowych – zmarła z powodu przerzutów raka do mózgu. Objawy występujące u pacjentki mieściły się w drugim stopniu zaawansowania martwicy kości w przebiegu leczenia bisfosfonianami.

Przypadek 2.

Pacjentka, lat 65, zgłosiła się z powodu bólu w okolicy trzonu żuchwy po stronie prawej. Przed 3 mies. kobiecie usunięto ząb przedtrzonowy dolny prawy. Z wywiadu wynikało, że 4 lata temu miała wykonany zabieg mastektomii z powodu raka piersi. Po dwóch latach wystąpiły przerzuty do wątroby i kręgosłupa. Wdrożono

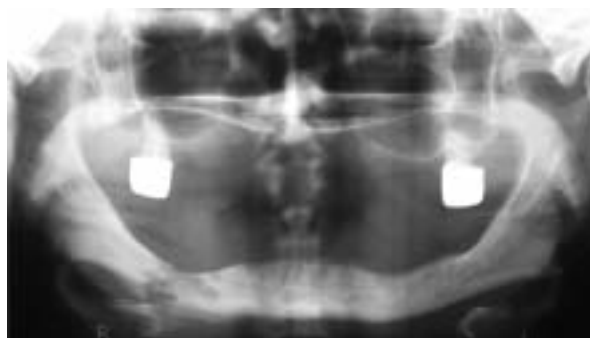


Ryc. 3. Obraz radiologiczny po 8 mies. od rozpoczęcia leczenia.

Fig. 3. *Radiographic view – 8 months after treatment.*

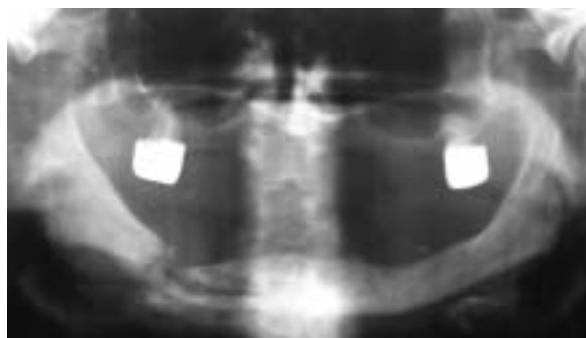
wówczas chemioterapię oraz bisfosfonian doustnie, którą pacjentka zażywała przez 2 lata. W chwili przyjęcia u kobiety stwierdzono przetokę skórną w okolicy podżuchwowej prawej z naciekiem zapalnym okolicznych tkanek (ryc. 4), wewnątrzustne zaczerwienienie i obrzęk błony śluzowej wyrostka zębodołowego bezzębnej żuchwy po stronie prawej, z przetoką ropną od strony językowej w okolicy przedtrzonowców. Badanie radiologiczne (pantomogram) wskazywało na martwicę kości trzonu żuchwy po stronie prawej ze złamaniem patologicznym w okolicy przedtrzonowców, co uzasadniło objawy kliniczne (ryc. 5). Pobrano ziarninę z przetoki do badania bakteriologicznego i histopatologicznego. Posiewy były jałowe (pacjentka wcześniej otrzymywała antybiotyk). Mikroskopowo rozpoznano zapalnie zmienioną tkankę ziarninową; nie stwierdzono nacieku raka.

Zastosowano empiryczną antybiotykoterapię, a w celu unieruchomienia odłamów żuchwy – monoblok, wykorzystując protezy własne pacjentki (na Oddziale Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS UJ CM w Krakowie, kierownik prof. dr hab. med. Jan Zapata, gdzie pacjentka była konsultowana). Użytkano ustąpienie objawów zapalnych, wygojenie przetoki skórnej i dziąstowej oraz zrost odłamów kości żuchwy (ryc. 6). Pacjentka jest pod obserwacją od roku po przebytym leczeniu (chora z objawami trzeciego stopnia zaawansowania martwicy kości).



Ryc. 5. Martwica kości trzonu żuchwy po stronie prawej z martwakami kostnymi i złamaniem patologicznym.

Fig. 5. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the right mandible with pathological fracture.



Ryc. 6. Pantomogram po leczeniu, zrost odłamów kostnych.

Fig. 6. Panthomogram after treatment, consolidation of the bone fracture.



Ryc. 7. Obraz radiologiczny rozrzedzenia kości trzonu żuchwy po stronie lewej.

Fig. 7. Radiographic view of active bone resorption of the left mandibulae body.



Ryc. 8. Kontrolne badanie radiologiczne z powiększeniem ogniska rozrzedzenia kości.

Fig. 8. Follow-up radiographic view with progression of the bone resorption.

Przypadek 3.

Pacjentka, lat 70, leczona w poradni w związku z okresowym krwawieniem z dziąsła dolnego po stronie lewej i miernymi bólami tej okolicy. Chora od 8 lat była pod opieką reumatologa z powodu uogólnionej osteoporozy, otrzymywała bisfosfoniany (w ciągu ostatnich 9 mies. Ostemax w dawce 70 mg/tydz.).

W chwili przyjęcia w badaniu zewnątrzustnym u chorej stwierdzono bolesne węzły chłonne podżuchwowe po stronie lewej, a wewnątrzustnie niewielką przetokę na wyrostku zębodołowym żuchwy oraz bezzębie całkowite (pacjentka używa protezy). Pantomogram wykazał rozszerzenie kości trzonu żuchwy po stronie lewej o średnicy 3 cm (ryc. 7).

Pobrano wymaz z wewnątrzustnej przetoki do badania bakteriologicznego. Wyhodowano drobnoustroje *Actinomyces naeslundii*, w hodowli tlenowej nie

stwierdzono wzrostu drobnoustrojów chorobotwórczych. Wdrożono klindamycynę, a następnie w znieczuleniu miejscowym wyłóżczkowano zapalną ziarninę z martwakami kości. Badanie histopatologiczne wykazało zmiany zapalne w głębszych warstwach podścieliska błony śluzowej, tkankę włóknisto-ziarninową z obfitym, częściowo ropnym naciekiem zapalnym oraz martwiczo zmienione beleczki kostne z przyległymi dużymi koloniami bakterii o morfologii odpowiadającej koloniom promieniowca. Przed 2 mies. lekarz reumatolog zdecydował o odstawieniu bisfosfonianu, zlecił natomiast preparaty wapnia i witaminę D₃. Dolegliwości bólowe pojawiły się ponownie 8 mies. po zabiegu, a badanie RTG wykazało powiększenie ogniska rozrzedzenia kości (ryc. 8). Ponownie zastosowano antybiotyk i wyłóżczkowano kość. Pacjentka pozostaje pod obserwacją (trzeci stopień zaawansowania martwicy kości).

Omówienie

Podczas leczenia bisfosfonianami należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia martwicy kości szczęk u ok. 6,9% pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u 4,3% chorych na raka piersi z przerzutami [6] i u 10% osób z osteoporozą [8].

Od opisanego w 2003 r. pojedynczych przypadków martwicy kości szczękowych u chorych leczonych bisfosfonianami pojawia się coraz więcej doniesień w piśmiennictwie o tego typu powikłaniach [2, 3, 6]. Warto zaznaczyć, iż martwica kości w przebiegu leczenia bisfosfonianami dotyczy tylko kości szczękowych [2, 3, 6–9]. Odnotowano występowanie tego powikłania zwłaszcza po podawaniu dożylnym bisfosfonianów u pacjentów z przerzutami raka sutka, w szpiczaku mnogim, chorobie Pageta oraz w przerzutach nowotworów złośliwych do kości [2, 7], a także po doustnym stosowaniu w osteoporozie [2]. Dwie z przedstawionych pacjentek otrzymywały bisfosfoniany doustnie z powodu przerzutów raka sutka do kości, a jedna doustnie w przebiegu osteoporozy pomenopauzalnej.

Martwica kości szczękowych długo może pozostawać bezobjawowa klinicznie lub objawiać się bólem bądź obnażeniem kości. Pierwszymi objawami przed klinicznie rozwiniętym obrazem martwicy mogą być ból, ruchomość zębów, obrzęk, zaczerwienienie i owrzodzenie błony śluzowej. Objawy te mogą pojawiać się samistnie, ale znacznie częściej w wyniku wcześniejszego zabiegu na wyrostku zębodołowym [2, 3, 10]. Zębodoły po usuniętych zębach się nie goją. W późniejszym okresie nasila się ból oraz stan zapalny okolicznych tkanek miękkich, dochodzi do złamania patologicznego kości żuchwy, a także powstają przetoki skórne i dziąsłowe czy też przetoka ustno-zatokowa w martwicy kości szczękowych.

U dwóch prezentowanych chorych objawy bólowe w obrębie kości żuchwy z miernie nasilonym odczynem zapalnym wystąpiły po kilku latach stosowania bisfosfonianu, a ich pojawienie się można przypisać uciskowi protezy zębowej. U jednej pacjentki objawy, które wystąpiły w wyniku usunięcia zęba, były bardziej nasilone, z dużym odczynem zapalnym i złamaniem patologicznym żuchwy.

Patogeneza omawianej martwicy wiąże się z tym, iż bisfosfoniany w znaczący sposób zaburzają fizjologiczny proces przebudowy tkanki kostnej. Preferencyjnie odkładają się w tych rejonach tkanki kostnej, w których występuje wysoki wskaźnik przemiany kostnej, a są to kości szczęk i żuchwy. Bisfosfoniany hamują proces osteoklastogenezy i angiogenezy śródkościa oraz wywołują apoptozę [2, 3]. Niektóre bisfosfoniany, np. pamidronian, znacząco obniżają przepływ krwi przez śródkoście, co

wykazały badania doświadczalne i co może tłumaczyć występowanie martwicy kości z niedokrwienia [12]. Takie warunki predestynują kości szczękowe do wystąpienia aseptycznej martwicy, a w dalszej kolejności do wtórnego nadkażenia w bakteryjnym środowisku jamy ustnej, szczególnie po usunięciu zęba czy innych zabiegach na wyrostku zębodołowym, a także przy urazie błony śluzowej spowodowanym uciskiem protezy. Ponadto mikropęknięcia kości szczęk powstające w wyniku fizjologicznych sił żucia wymagają naprawy, a dodatkowo nieodporność naprawy i przebudowy kości jest zwiększona w przypadku wykonanego zabiegu, np. usunięcia zęba, co u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany jest utrudnione przez zahamowanie kluczowych elementów tego procesu.

Zaobserwowano podobieństwo histologiczne omawianego procesu do opisanego w XIX w. tzw. *phossy jaw*, występującego u pracowników mających kontakt ze związkami fosforu [13].

Martwica kości szczęk może mieć również inną przyczynę poza przyjmowaniem bisfosfonianów. Może występować po napromienianiu, urazie, w zakażeniu, np. *Herpes zoster*, HIV, u pacjentów z niewydolnością krążenia, a także w wyniku miejscowego stosowania związków chemicznych w leczeniu zębów. Spotykana jest również u osób długotrwale przyjmujących steroidy, jakkolwiek w tym przypadku martwica znacznie częściej dotyczy kości udowej [10].

Martwicę kości szczękowych spowodowaną podawaniem leków z grupy bisfosfonianów rozpoznaje się wówczas, gdy obnażenie kości trwa dłużej niż 8 tyg. i nie była stosowana radioterapia okolicy twarzy, która mogłaby skutkować martwicą popromienną kości [7].

Pierwszy przypadek martwicy kości szczękowej opisano po zastosowaniu denosumabu, który ma działanie podobne do bisfosfonianów [11]. Ustalając rozpoznanie martwicy kości szczękowych po leczeniu bisfosfonianami, uwzględniamy wywiad, obraz kliniczny, radiologiczny i histopatologiczny. Obraz kliniczny obejmuje: ból, zaczerwienienie i obrzęk błony śluzowej jamy ustnej, rozchwanie zębów oraz obnażenie kości. W badaniu radiologicznym początkowo nie widać znaczących zmian, ale potem występuje rozrzedzenie kości, tak jak w zapaleniu lub przerzutach nowotworowych do kości, martwaki, zniszczenie struktury kości ze złamaniem patologicznym. U opisanych dwóch pacjentek stwierdzono ubytki osteolityczne kości, a u jednej chorej złamanie patologiczne trzonu żuchwy.

W badaniu histopatologicznym materiału z kości pobranego u leczonych pacjentek wykazano obecność zropiałej ziarniny i martwiczo zmienione beleczki kostne. W żadnym przypadku nie stwierdzono utkania nowotworu. U jednej pacjentki odnotowano towarzyszące

zakażenie promienicze (w badaniu histopatologicznym i bakteriologicznym), u drugiej natomiast wyhodowano *Streptococcus viridans*. W badaniu bakteriologicznym zwykle przeważają szczepy bakterii tlenowych, w tym paciorkowce, wrażliwe na klindamycynę i penicylinę [14].

W leczeniu pacjentów z martwicą kości z odczynem zapalnym wskazane jest wdrożenie celowanej antybiotykoterapii, stosowanie wzmożonej higieny jamy ustnej, wytyżeczkowanie zmienionej chorobowo kości i odpowiednie postępowanie w patologicznym złamaniu kości żuchwy [2, 3, 8, 9]. W związku z tym, iż duże stężenie bisfosfonianów w kości utrzymuje się przez wiele lat, spotykane są nawroty dolegliwości bólowych i osteolizy kości [2], co obserwowano również u leczonych pacjentek.

Na szczególne podkreślenie zasługuje rola profilaktyki martwicy kości szczękowych u chorych leczonych bisfosfonianami. Ze względu na takie czynniki ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęk, jak usunięcie zęba lub inne zabiegi na wyrostku zębodołowym oraz uciskanie protezy zębowej, przed wprowadzeniem do leczenia bisfosfonianów wskazana jest konsultacja u stomatologa. Niezbędne jest dokładne badanie stomatologiczne i przeprowadzenie pełnej, radykalnej sanacji jamy ustnej, aby nie było konieczności wykonywania zabiegów w trakcie podawania bisfosfonianów [2, 3, 8, 9]. W dalszym postępowaniu należy pouczyć pacjenta o przestrzeganiu perfekcyjnej higieny jamy ustnej i częstych wizytach u stomatologa.

Podsumowanie

W trakcie leczenia bisfosfonianami może wystąpić martwica kości szczękowych, szczególnie po usunięciu zębów lub innych zabiegach na wyrostku zębodołowym, gdzie rana pooperacyjna stanowi wrota zakażenia. Przed wprowadzeniem bisfosfonianów wskazane jest badanie stomatologiczne i pełna, radykalna sanacja jamy ustnej, a następnie częste badania kontrolne.

Piśmiennictwo

1. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Bisfosfoniany. W: Mutschler E (red.), Danysz A (red. wyd. pol.). Farmakologia i toksykologia. Urban & Partner, Wrocław 2004; 409-411.
2. Ruggiero S, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw background and guidelines for diagnosis staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Rad Endod 2006; 102: 433-441.
3. Migliorati CA, Schubert MM, Petersen DE, Seneda LM. Bisphosphonate – associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer 2005; 104: 83-93.
4. Marcinkowska-Suchowierska W, Talalaj M, Czerwińska E, Wąsowski M. Leczenie osteoporozy farmakologiczne – zasadność jej stosowania i wyboru leku. Postępy Nauk Med 2006; 4: 172-178.
5. Obad D, Larsen NA, Pedersen EB. Regression of severe periauricular calcification during treatment with bisphosphonate in a dialysis patient. Ugeskr Leager 2010; 172: 719-721.
6. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005; 353: 99-102.
7. Morrison A, Talli T, Popat S. Bisphosphonate – induced osteonecrosis: our findings to date? J Cranio Maxillofac Surg 2008; 36 Suppl 1: S34.
8. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate – induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63: 1567-1575.
9. Amantea M, Cristofaro MG, Giudice A, et al. Osteonecrosis drug-induced (bisphosphonates) of the jaws. J Cranio-Maxillofac Surg 2008; 36 Suppl 1: S36.
10. Almazaro SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate – associated osteonecrosis of the jaw. A review. J Am Dent Assoc 2009; 140: 864-875.
11. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. Br J Oral Maxillofac Surg 2010; 48: 221-223.
12. Choi JY, Kim HJ, Lee YC, et al. Inhibition of bone healing by pamidronate in calvarial bony defects. J Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Rad Endod 2007; 103: 321-328.
13. Hellstein JW, Marek CI. Bisphosphonate osteonecrosis (bisphosphonate jaw): is this phossy jaw of the 21st century? J Oral Maxillofac Surg 2005; 63: 682-689.
14. Block Veras R, Kriwalsky MS, Wilhelms D, et al. Osteonecrosis: bacterial spectra and antibiotics. J Cranio-Maxillofac Surg 2008; 36 Suppl 1: S36.